

⑯ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57—14588

⑬ Int. Cl.³
C 07 D 403/04
// A 61 K 31/50

識別記号
AAH

序内整理番号
6580-4C

⑭ 公開 昭和57年(1982)1月25日

A B E
A E M

(C 07 D 403/04
211/00
239/00)

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑮ 1-(テトラヒドロ-4-ピリジル)-2-
置換-キナゾリン-4-オン誘導体及びその
製造法

岡山市津高1507の204

⑯ 発明者 堀内次郎

入間市上藤沢554の13

⑰ 出願人 関東医師製薬株式会社

東京都新宿区西新宿2丁目1番
1号

⑱ 特願 昭55-89179

⑲ 出願 昭55(1980)7月2日

⑳ 発明者 大和正利

㉑ 代理人 弁理士 有賀三幸 外1名

明細書

2. 式 (II)

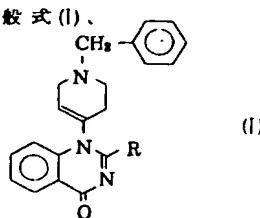
1. 発明の名称

1-(テトラヒドロ-4-ピリジル)-2-

-置換-キナゾリン-4-オン誘導体及びその
製造法

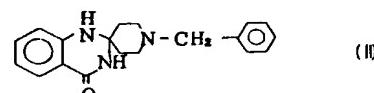
2. 特許請求の範囲

1. 次の一般式(I)、



(式中、Rは低級アルキル基又はアリール基
を示す)

で表わされる1-(テトラヒドロ-4-ピリ
ジル)-2-置換-キナゾリン-4-オン誘
導体。

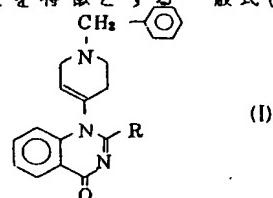


で表わされる1-(ベンジルスルfonyl[ビベリジ
ン-4, 2' (1'H)-キナゾリン]-4'(3'H)
-オン)に一般式(II)

R-COOH (III)

(式中、Rは低級アルキル基又はアリール基
を示す)

で表わされるカルボン酸の無水物を反応せし
めることを特徴とする一般式(I)

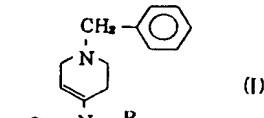


(式中、Rは前記と同じ意味を示す)

で表わされる 1 - (テトラヒドロ - 4 - ピリジル) - 2 - 置換 - キナゾリン - 4 - オン誘導体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は次の一般式(I)



(式中、Rは低級アルキル基又はアリール基を示す)

で表わされる新規な 1 - (テトラヒドロ - 4 - ピリジル) - 2 - 置換 - キナゾリン - 4 - オン誘導体ならびにその製造法に関する。

従来、 1' - ベンジルスピロ [イソクロマン - 3 , 4' - ピペリジン] - 4 - オン、 1' - ベ

特開昭57- 14588(2)
ンジルスピロ [1 , 3 - ベンゾオキサジン - 2 , 4' - ピペリジン] - 4 (3 H) - オンおよび 1' - ベンジルスピロ [1 , 3 - ベンゾチアジン - 2 , 4' - ピペリジン] - 4 (3 H) - オンがヒスタミン遊離を抑制することが知られているが、後述の (II) 式で表わされる 1 - ベンジルスピロ [ピペリジン - 4 , 2' (1 H) - キナゾリン] - 4' (3' H) - オンにはその作用が認められない。本発明者はこの活性の欠乏はその分子内の塩基性イミノ基の存在に原因すると考え、このイミノ基のプロトンをアシル基で置換することを試みた。

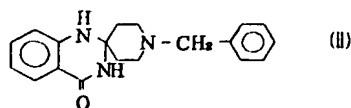
しかし、 (III) 式の化合物にアシル化剤を反応せしめたところ、目的とするアシル置換体は得られず、意外にも前記一般式(I)で表わされ

- 3 -

る新規化合物が得られることを見出した。そしてこの化合物 (II) は鎮痛、消炎及び抗ヒスタミン作用を有する医薬品として有用なものである。

従つて、本発明は、式(I)で表わされる新規な 1 - (テトラヒドロ - 4 - ピリジル) - 2 - 置換 - キナゾリン - 4 - オン誘導体を提供するものである。更にまた、 1 - (テトラヒドロ - 4 - ピリジル) - 2 - 置換 - キナゾリン誘導体 (II) を得るために新規な方法を提供するものである。

本発明化合物 (II) は、次の式 (II)



- 4 -

で表わされる 1 - ベンジルスピロ [ピペリジン - 4 , 2' (1' H) - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン (IV) 一般式 (IV)



(式中、Rは低級アルキル基又はアリール基を示す)

で表わされるカルボン酸の無水物を反応せしめることにより製造される。

原料の 1 - ベンジルスピロ [ピペリジン - 4 , 2' (1' H) - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン (IV) は、 2 - アミノベンズアミドと 1 - ベンジル - 4 - ピペリドンとを塩化亜鉛を触媒として縮合せしめることにより製造される

[M.Wolf and J.L.Diebold ; 米国特許第 3,714,093 号 (1973) (Chem. Abstr.,

- 5 -

-634-

- 6 -

78,111344v, 1973)】が、本発明者によつて新たに見出された方法、すなわち、2-アミノベンズアミドに1-ベンジル-4-ピペリドンを減圧下110~120℃の温度で5時間加熱反応させることにより、66%の収率で容易に得ることができる。

カルボン酸の無水物としては、(Ⅱ)式中Rがメチル基である無水酢酸、Rがフェニル基である無水安息香酸等が挙げられる。

本発明方法を実施するには、化合物(Ⅲ)およびカルボン酸の無水物を脱酸剤、例えはビリジン等の有機アミンの存在下100~150℃の温度で数時間反応させる。反応生成物は酢酸エチル等で抽出することにより単離できる。

- 7 -

ロ [ビペリジン-4, 2' (1'H) - キナゾリン] - 4' (3'H) - オン 4.0 g (66%)を得た。

元素分析値 (C₁₈H₂₁N₃Oとして)

計算値: C 74.24, H 6.89, N 3.67

実測値: C 74.23, H 6.87, N 3.69

IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 1642

PMR (CDCl₃) δ: 2.35 (4H, m, CH₂ × 2), 3.50

(4H, m, NCH₂ × 2), 4.37

(2H, s, NCH₂Ph), 7.68 (1H,

dd, J=2, 8Hz, アロマテイックH)

MS m/e: 307 (M⁺)

実施例 1

1 - (1-ベンジル-1, 2, 5, 6 - テトラヒドロ-4-ピリジル) - 2 - メチル - (1H,

本発明方法の反応機構は、多くの研究の結果、まず化合物(Ⅲ)のキナゾリン核の3位の窒素原子にアルル置換反応が起り、これが転位反応して本発明化合物(Ⅰ)を形成するものと考えられる。

次に参考例及び実施例を挙げて説明する。

参考例

1 - ベンジルスピロ[ビペリジン-4, 2' (1'H) - キナゾリン] - 4' (3'H) - オン: 2 - アミノベンズアミド 2.7 g 及び 1 - ベンジル - 4 - ピペリドン 3.8 g を混合し、減圧下110~120℃にて5時間加熱した。固形生成物をエチルエーテルで洗浄し、残渣をテトラヒドロフラン (THF) から再結晶すれば、融点258℃を示す1 - ベンジルスピ

- 8 -

4 H) - キナゾリン - 4 - オン:

参考例で得た1 - ベンジルスピロ[ビペリジン-4, 2' (1'H) - キナゾリン] - 4' (3'H) - オン 3.0 g、無水酢酸 3.0 mL 及び乾燥ビリジン 3 mL を混合し、140℃にて1時間加熱した。大部分の無水酢酸を減圧除去した後、残渣に炭酸ナトリウム溶液を加えてアルカリ性とし酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を重炭酸カリウム次いで塩化ナトリウム溶液で洗浄し、溶媒を留去した。残渣をベンゼン - エチルエーテルより結晶化すれば融点150℃を示す1 - (1 - ベンジル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジル) - 2 - メチル - (1H, 4H) - キナゾリン - 4 - オン 2.0 g (62%)を得た。

元素分析値 (C₂₁H₂₁N₃Oとして)

計算値% : C 76.10, H 6.39, N 12.68

実測値% : C 76.31, H 6.28, N 12.62

IR ν_{max} Nujol cm^{-1} : 1645

PMR (CDCl₃) δ : 2.35 (2H, m, CH₂), 2.55 (3H, s, N=C-CH₃), 2.83 (2H, m, NCH₂), 3.30 (2H, m, =CH-CH₂N), 3.75 (2H, s, NCH₂Ph), 6.03 (1H, t, J=2Hz, N-C=CH-CH₂), 6.95-7.81 (3H, m, アロマテイックH), 7.40 (5H, s, アロマテイックH), 8.23 (1H, J=2, 8Hz, アロマテイックH)

MS m/e: 331 (M⁺)

実施例 2

- 11 -

4-オン 1.7g (4.5%)を得た。

元素分析値 (C₂₄H₂₃N₃Oとして)

計算値% : C 79.36, H 5.90, N 10.68

実測値% : C 79.37, H 5.93, N 10.66

IR ν_{max} Nujol cm^{-1} : 1700, 1600

PMR (CDCl₃) δ : 1.17 (2H, m, CH₂), 1.55 (2H, m, CH₂N), 3.23 (2H, m, CH₂N), 3.60 (2H, s, NCH₂Ph), 6.02 (1H, m, -CH=C), 7.30 (5H, s, アロマテイックH), 7.37-7.72 (8H, m, アロマテイックH), 8.12 (1H, dd, J=2, 8Hz, アロマテイックH)

MS m/e: 393 (M⁺)

以上

特許昭57- 14588(4)

1 - (1 - ベンジル - 1, 2, 5, 6 - テトラ

ヒドロ - 4 - ピリジル) - 2 - フエニル -

(1H, 4H) - キナゾリン - 4 - オン :

参考例で得た 1 - ベンジルスピロ [ピペリ

ジン - 4, 2' (1'H) - キナゾリン] - 4'

(3'H) - オン 3.0g、無水安息香酸 6.0g

及び乾燥ピリジン 10mLを混合し、120°C

にて3時間加熱した。反応混合物を酢酸エチ

ルで抽出し、酢酸エチル層を重炭酸カリウム

次いで塩化ナトリウム溶液で洗浄した。溶媒

を留去後、残渣を少量のクロロホルムに溶解

し、エチルエーテルで希釈すれば融点 190

~ 191°Cを示す 1 - (1 - ベンジル - 1, 2

, 5, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジル) - 2

- フエニル - (1H, 4H) - キナゾリン -

- 12 -

手 続 補 正 書 (自発)

昭和56年7月28日

特許庁長官 島田春樹殿



1. 事件の表示

昭和55年特許願第89179号

2. 発明の名称

1 - (テトラヒドロ - 4 - ピリジル) - 2 - 置換 - キナゾリン - 4 - オン誘導体及びその製造法

3. 補正をする者

事件との関係 出願人

住所 東京都新宿区西新宿2丁目1番1号

名称 関東医師製薬株式会社

代表者 近藤裕則

4. 代理人

住所 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号(T103)

共同ビル 電話(669)0904

氏名 (6870) 井連特許事務所 三幸

住所 同上 56, 7, 29

氏名 (7756) 井連特許事務所 登志雄



- 13 -

-636-

- 1 -

BEST AVAILABLE COPY

5. 補正命令の日付

自 発

6. 補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」及び「発明の詳細な説明」の欄

7. 補正の内容

(1) 明細書の「特許請求の範囲」を別紙の如く訂正する。

(2) 明細書中第3頁下から第2行～第4頁第5行、
〔1' - ベンジルスピロ --- - 4 - オン〕とある
を、

「1' - ベンジルスピロ〔イソクロマン - 3 , 4'
- ビペリジン〕 - 1 - オン、1' - ベンジルスピ
ロ〔4 H - 1 , 3 - ベンゾオキサジン - 2 (3H)
, 4' - ビペリジン〕 - 4 - オンおよび1' - ベンジル

特商昭57- 14588(5)

スピロ〔4 H - 1 , 3 - ベンゾチアジン - 2

〔3 H , 4' - ビペリジン〕 - 4 - オン」と訂正
する。

(3) 同第4頁第6～8行、第6頁第1～3行、同
第9～11行、第8頁第8～9行、第8頁最下
行～第9頁第2行、第10頁第2～4行及び第
12頁第4～6行、

「1 - ベンジルスピロ〔ビペリジン - 4 , 2'
(1' H) - キナゾリン〕 - 4' (3' H) - オン」
とあるを、

「1 - ベンジルスピロ〔ビペリジン - 4 , 2'
(1' , 2' , 3' , 4' - テトラヒドロキナゾリン)〕
- 4' - オン」と訂正する。

(4) 同第9頁下から第2行～第10頁第1行及び
第10頁下から第4～1行、

- 2 -

「1 - (1 - ベンジル - 1 , 2 , 5 , 6 - テト
ラヒドロ - 4 - ピリジル) - 2 - メチル - (1 H
, 4 H) - キナゾリン - 4 - オン」とあるを、
「1 - (1 - ベンジル - 1 , 2 , 5 , 6 - テト
ラヒドロ - 4 - ピリジル) - 2 - メチル - 1 ,
4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン」と訂正す
る。

(5) 同第12頁第1～3行及び第12頁第13行
～第13頁第1行、

「1 - (1 - ベンジル - 1 , 2 , 5 , 6 - テト
ラヒドロ - 4 - ピリジル) - 2 - フエニル -
(1 H , 4 H) - キナゾリン - 4 - オン」とあ
るを、

「1 - (1 - ベンジル - 1 , 2 , 5 , 6 - テト
ラヒドロ - 4 - ピリジル) - 2 - フエニル - 1

- 3 -

， 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン」と訂正
する。

- 4 -

-637-

- 5 -

BEST AVAILABLE COPY

2. 特許請求の範囲

1. 次の一般式(I)、

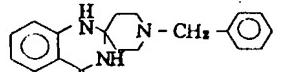


(I)

(式中、Rは低級アルキル基又はアリール基を示す)

で表わされる1-(テトラヒドロ-4-ピリジル)-2-置換-キナゾリン-4-オン誘導体。

2. 式(II)



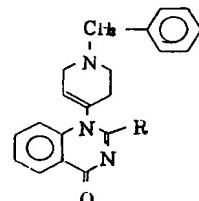
(II)

で表わされる1-ベンジルスピロ[ピペリジン-4,2'-（1',2',3',4'-テトラヒドロ

キナゾリン] - 4'-オン誘導体(III)

(式中、Rは低級アルキル基又はアリール基を示す)

で表わされるカルボン酸の無水物を反応せしめることを特徴とする一般式(II)



(II)

(式中、Rは前記と同じ意味を示す)

で表わされる1-(テトラヒドロ-4-ピリジル)-2-置換-キナゾリン-4-オン誘導体の製造法。